

# Gruppi sanguigni rari: aspetti immunoematologici ed organizzativi per la gestione degli emocomponenti

# LIR e Banca di gruppi sanguigni rari: criteri di selezione, bisogni e standard organizzativi

Francesca Truglio

Laboratorio di Immunoematologia di Riferimento SC Medicina Trasfusionale Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

La sottoscritta, in qualità di Relatrice dichiara che

nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, **NON** È in alcun modo portatrice di interessi commerciali propri o di terzi; e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le mie funzioni al fine di trarne vantaggio.



- E' un fenomeno immunologico che si verifica quando il sistema immunitario di un soggetto sviluppa anticorpi contro antigeni eritrocitari che riconosce come estranei.
- Rappresenta ancora oggi una delle più importanti complicanze della terapia trasfusionale:
  - reazione trasfusionale (acute o ritardate)
  - » MEFN
  - > difficoltà nel reperire sangue compatibile e ritardo nella trasfusione
- L'incidenza di alloimmunizzazione varia tra l'1-6% nella popolazione generale e sale oltre al 40% nei pazienti sottoposti a terapia trasfusionale cronica:
  - 8-46% pazienti affetti da drepanocitosi
  - 5-30% pazienti affetti da talassemia
  - 9-15% pazienti affetti da malattie onco-ematologiche
  - 15-20% pazienti affetti da mielodisplasia e leucemia





### Allommunizzazione semplice Alloimmunizzazione complessa:

- · miscele di anticorpi rivolti verso antigeni comuni
- anticorpi verso antigeni ad alta frequenza



- 1. Uno dei compiti che un Servizio di Immunoematologia e Medicina Trasfusionale deve affrontare quotidianamente è quello di garantire il pronto reperimento di unità di sangue compatibili per il paziente immunizzato
- 1. Nel 3-5% dei casi nei pazienti con complessa immunizzazione le unità di sangue compatibili non vengono reperite facilmente ed è necessario ricorrere a donatori con **fenotipo raro**

Alloanticorpi verso antigeni ad alta frequenza

SANGUE RARO Miscele di alloanticorpi

#### Impatto della prevalenza dei singoli antigeni

Un semplice calcolo può essere utilizzato per stimare il numero di unità che devono essere testate per soddisfare la richiesta trasfusionale di un paziente immunizzato per combinazione di antigeni:

Paziente con alloanticorpi anti-K, anti-Jkb e anti-s:

donatori K-: 91%; Jkb-: 26%; s-:10%

la percentuale di donatori negativi per ciascun antigene sarà:

$$0.91 \times 0.26 \times 0.10 = 0.023$$

approssimativamente 2 donatori su 100 saranno negativi per gli antigeni K, Jkb e s

#### Senza considerare gruppo ABO, tipo e fenotipo RH!







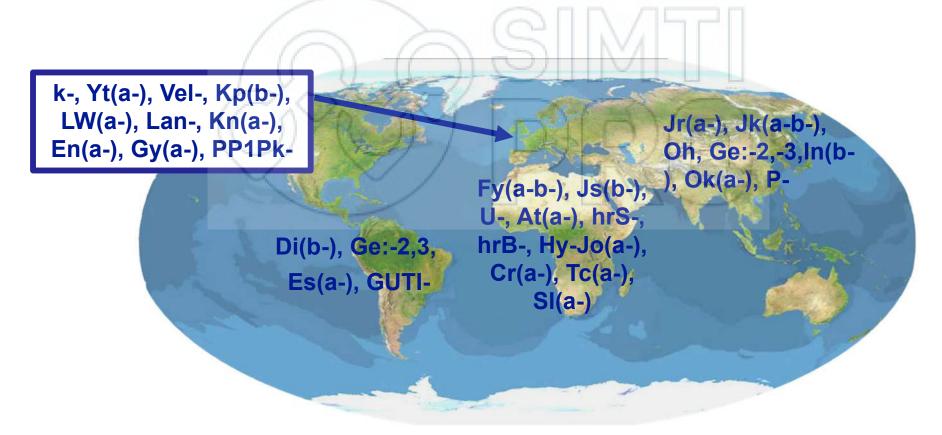
La definizione di "sangue raro" varia da paese a paese e dipende dalle caratteristiche etniche della popolazione

Un soggetto viene definito raro quando è:

- negativo per combinazione di antigeni dei sistemi comuni (frequenza varia 1:200 -1:1.000)
- > negativo per un antigene ad alta frequenza (frequenza <1:1.000)

Country	Definition of Rare	Country	Definition of Rare
China	1/1000	New Zealand	1/1000
Finland	Not given	Singapore	1/1000
France	1/250	South Africa	<1/100
Germany	1/1000	Spain	1/1000
India	O <sub>p</sub>	Switzerland	Not given
Iran	1/1000, highs and lows	Taiwan	<1/1000
Israel	1/1000	The Netherlands	<1/1000
Italy	<1/1000	UK	IRDP cat +
Japan	1/100 to <1/1000	USA	<1/1000

Standard: American Rare Donor Program (ARDP)





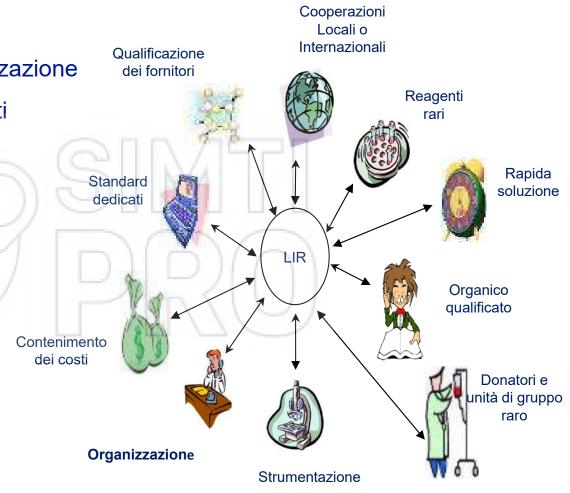
#### Laboratorio di Immunoematologia di riferimento (LIR)

- 1. Personale altamente qualificato
- 2. Gestione di casi con complessa immunizzazione
- 3. Ampia disponibilità di strumenti e reagenti
- 4. Un inventario di unità rare congelate
- 5. Un accurato database
- 6. Collaborazioni Internazionali

1992: LIR

2003: Accreditamento AABB









#### Identificazione e gestione:

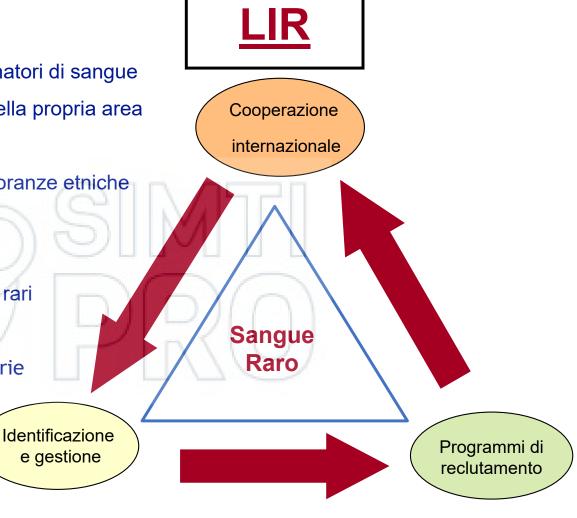
- Tipizzare estensivamente e su larga scala i donatori di sangue
- Focalizzarsi su gruppi sanguigni rari presenti nella propria area geografica
- Sviluppare programmi di tipizzazione delle minoranze etniche e selezionare gli antigeni peculiari di ogni etnia
- Tipizzare i familiari, in particolare i fratelli
- Congelare e/o conservare il sangue di donatori rari

#### Programmi di reclutamento:

Promuovere campagne di reclutamento nelle varie popolazioni

#### Cooperazioni internazionali:

- 1. International Rare Donor Panel (IRDP)
- 2. American Rare Donor Program (ARDP)



e gestione



E' di grande importanza disporre di un accurato database dove devono essere presenti:

- 1. Informazioni anagrafiche e demografiche del donatore raro
- 2. Informazioni sull'attività di donazione: sospensioni temporanee o definitive
- 3. Informazioni sul numero di unità donate (liquide e congelate)
- 4. Informazioni sul risultato e il metodo della tipizzazione







Nonostante la cooperazione internazionale il reperimento di unità di sangue raro presenta ancora alcuni aspetti critici :

- 1. alcuni gruppi rari sono ancora molto difficili da trovare
- 2. i test sierologici per le malattie trasmissibili sui donatori di sangue non sono obbligatori in tutte le nazioni
- 3. i costi delle unità rare non sono standardizzati e sono molto diversi
- 4. i trasporti delle unità rare sono ancora legati a problemi logistici e normativi









In Italia manca una legge sulla necessità e il reperimento di unità di sangue raro Vecchia Legge Trasfusionale *N. 107 – 5 maggio 1990 Art. 8* recitava:

I centri regionali di coordinamento e compensazione assicurano il raggiungimento dell'autosufficienza di sangue, plasma ed emoderivati all'interno di ogni regione Essi, oltre alle funzioni di cui all'articolo 5, hanno il compito....

"conservare una banca di emocomponenti congelati appartenenti a donatori di gruppi rari o non frequenti, in collegamento attivo con l'Istituto Superiore di Sanità".....



La Banca degli Emocomponenti Rari, Centro di Riferimento della Regione Lombardia, attiva dal gennaio 2005, con sede presso Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e coinvolge tutte le Strutture Trasfusionali lombarde



La Banca Regionale dei Gruppi Rari della Regione Sicilia istituita nel 2010 con sede presso l'Azienda Sanitaria Provinciale di Ragusa





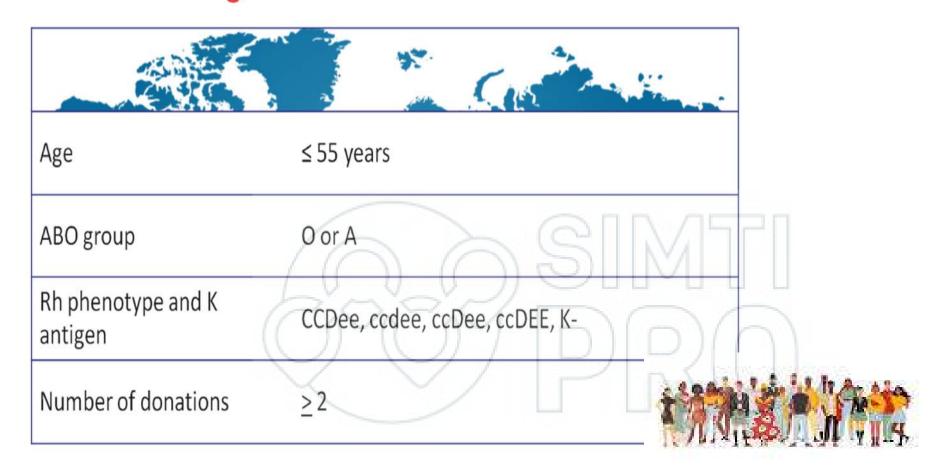
## Banca di Emocomponenti Rari della Regione Lombardia: goals

- 1. Identificare donatori con fenotipo raro
- 2. Creare, mantenere e gestire un Registro di donatori rari
- 3. Gestire le unità congelate a fenotipo raro
- 4. Disporre di Laboratorio di Immunoematologia di Riferimento in grado di eseguire indagini immunoematologiche per i casi di complessa immunizzazione
- 5. Gestire le richieste di unità di gruppo raro per soggetti che presentano complessa immunizzazione





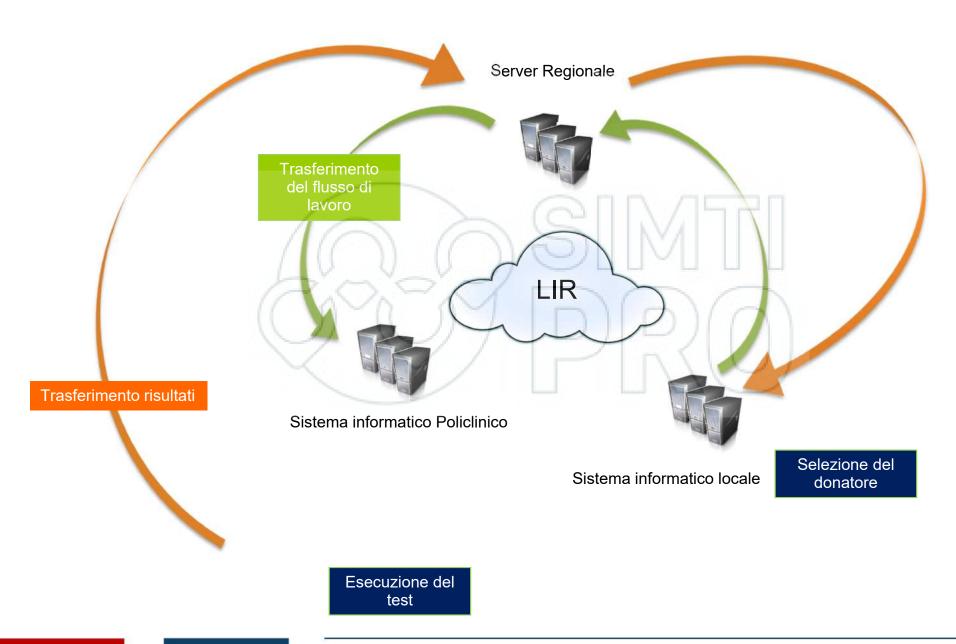




I donatori di discendenza non caucasica vengono tipizzati indipendentemente dal gruppo ABO, dal tipo/fenotipo Rh, dall'età e dal numero di donazioni



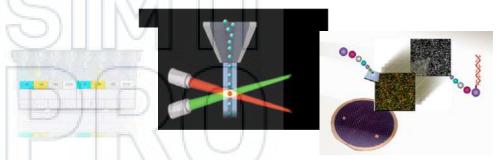






**Step 1:** Tipizzazione genomica mediante l'impiego di piattaforme ad elevata produttività e tipizzazione sierologica con strumento automatico per gli antigeni Cw, Ge:2 e Lu<sup>b</sup>

**Step 2:** Conferma della tipizzazione su secondo prelievo con strumento automatico in sierologia oppure se non disponibili antisieri con metodica molecolare



#### **Metodologie utilizzate**:

- 1. Piattaforme ad elevata produttività basata su tecnologia microarray
- 2. Tipizzazioni in sierologia con strumento automatico basato su tecnologia in microcolonna
- 3. Se non disponibili antisieri o in caso di discrepanze, utilizzo di altre piattaforme di biologia molecolare per la conferma delle tipizzazioni



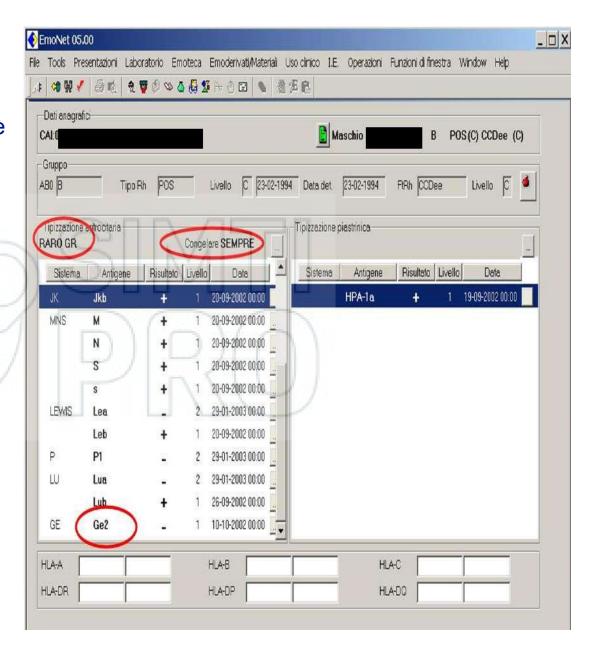
- 1. Mantenimento dell'inventario di unità a fenotipo raro con la tipizzazione eritrocitaria di **8.000** donatori/anno
- 2. Screening dei donatori **Rh negativi apici** (Ccdee e/o ccdEe) o donatori già etichettati come **D weak** per l'identificazione di eventuali varianti RHD
- 3. Mantenimento del **registro di donatori IgA-carenti**: screening dei donatori maschi di tutti i gruppi ABO per soddisfare le esigenze trasfusionali dei pazienti con deficit di IgA
- 4. Completamento dell'inventario di unità a fenotipo raro con **tipizzazione mirata** in donatori di etnia non caucasica anche per il sistema RH



#### **Software**

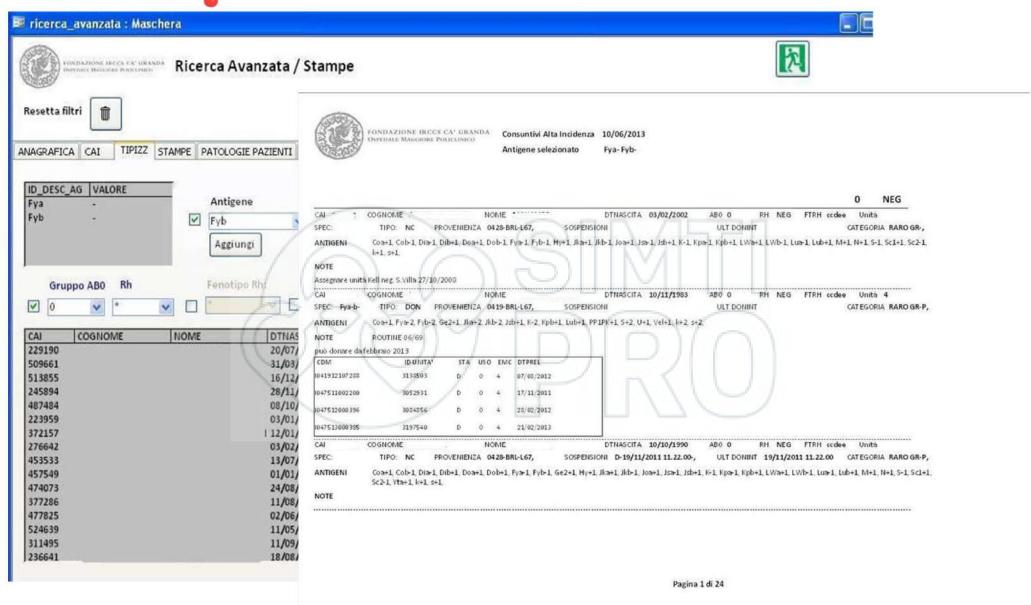


- La candidatura del donatore da tipizzare è completamente automatizzata (stampa etichette, informativa e consenso)
- 2.Gestione delle richieste con codici univoci
- 3.Ritorno dei risultati tramite Centro Regionale Sangue
- 4.Eliminazione automatica del donatore tipizzato dalla lista dei candidati
- 5. Evidenza dello status di donatore raro
- 6.Informazioni demografiche del donatore raro e del numero di unità donate





#### Software locale: Cryoteca





#### Reclutamento donatori



#### Gentile donatore/donatrice

La ringraziamo per la donazione di sangue che ha effettuato presso il Centro Trasfusionale e di Immunoematologia dell'IRCCS Fondazione IRCCS CA' GRANDA Ospedale Maggiore Policlinico.

Oltre ad esprimerte il nostro apprezzamento per la donazione, desideriamo informarta che Lei è una persona speciale perché i suoi globuli rossi hanno un assetto antigenico raro.

Desideriamo inoltre ricordarLe che altri membri della Sua famiglia possono presentare le stesse caratteristiche. La invitiamo pertanto a parlare di questo programma con i Suoi familiari e, se non sono donatori di sangue, di invitarli a donare.

Nel ringraziarLa per essere stato di grande aiuto ai pazienti che vivono grazie alla Sua generosità, La preghiamo di contattarci qualora volesse avere ulteriori delucidazioni su questo programma e Le porgiamo nostri più cordiali saluti.

Laboratorio di Immunoematologia

Tel: 02 5503.4048 e-mail: labioimmu@policlinico.mi.it



#### Il programma dei donatori di gruppo raro



I gruppi sanguigni. Il sangue contiene diversi tipi di cellule, fra cui i globuli rossi, che svolgono la funzione di trasportare ossigeno ai tessuti. Sulla superficie dei globuli rossi si trovano alcune sostanze (denominate antigeni), che vengnon trasmesse genericamente e di cui sono statae identificate sino ad ora più di 300 varietà diverse. I gruppi sanguigni sono determinati dalla presenza di questi antigeni, tra i quali i più noti sono quelli dei sistema ABO. Ad esempio, se una persona è di gruppo A, ciò significa che i suoi giobuli rossi hanno sulla loro superficie l'antigene à; analogamente una persona di gruppo B

possiede l'antigene B; persone che non hanno né l'antigene A né l'antigene B sono di gruppo O, mentre persone che possiedono sia l'antigene A che l'antigene B sono di gruppo AB. In alcuni sistemi solo poche persone non hanno un determinato antigene (sovore il loro sangue viene indicato come 'negativo' per fantigene stesso).



Plastrine. Il sangue contiene oltre ai globuli rossi anche le piastrine, che svolgono la funzione di emostasi. Sulla superficie delle piastrine si trovano degli antigeni piastrino specifici che sono immiunogeni e piossono stimolare la produzione di anticorpi dinicamente rilevanti in individui esposti all'antigene che non possiedono in seguito trasfusione o durante la gravidanza ed il parto. Questi anticorpi sono responisabili di alcune patologie, tra cui la tromboditopenia neonatale allicimmiune causata dal passaggio di alloanticorpi di classe 1gG dalla madre ai feto attraverso la

placenta. Questi anticorpi, prodotti dalla madre durante la gravidanza e diretti contro gli antigeni piastrino specifici che lei non possiede e che il feto ha ereditato dal padre, possono determinare piastrinopenia nel feto e nel neonato. In questi casi è indispensabile utilizzare per la trasfusione dei donatori che non esprimano l'antigene piastrinico imblicato.



Il sangue di gruppo raro. Una persona viene definita di 'gruppo raro' quando la negatività per un determinato, antigene eritrocitario-o-piastrinico viene riscontrata in meno di 1 soggetto ogni 1.000 esaministi. Questa caratteristica non comporta problemi di salute ma el molto importante quando deve essere affrontata una tra le problematiche più impegnative in campo trasfusionale, ovvero il reperimiento di unità, di globuli rossi lo di piastrine per soggetti che hanno creato ovvero il reperimiento di unità, di globuli rossi lo di piastrine per soggetti che hanno creato properimento di unità, di globuli rossi lo di piastrine per soggetti che hanno creato problematica di piastrine per soggetti che para con properimento di problematica di problematica di piastrine per soggetti che hanno creato problematica di prob

anticorpi contro antigeni dei globuli rossi o delle piastrine. La ricerca di unità compatibili per questi soggetti può comportare la tipizzazione di un elevato inumero di donatori, procedura che se viene eseguita al momento del bisogno non assicura in alcuni cate il reperimento delle unità stesse.



Come vengono identificati i donatori di gruppo raro. Il Laboratorio di Immunoematologia del Centro, effettua regolarmente la determinazione degli antigeni entrocitari e piastrinici dei donatori di sangue ed inserisce i risultati nei programmi informatici, che consentono in ogni momento di identificare donatori con particolari caratteristiche, di convocarii per la donazione e

di gestire le unità di sangue prelevate. Come per ogni altra informazione raccolta al Centro Trasfusionale, anche i dati relativi allo stator di donatore di gruppo raro sono gestiti in conformità con le attuali disposizioni di legge sul trattamento dei dati riservati.



Il registro dei donatori di gruppo raro. Con il lavoro precedentemente descritto, nel corso degli anni si è costituito un 'registro di donatori di gruppo raro' che ha consentito di soddisfare numerose richieste di trasflusioni per pazienti immunizzati. Nel 2005 la Regione Lombardia ha istituito presso questo Centro la 'Banca di Emocomponenti di Gruppi Rari', Centro di riferimento della Regione Lombardia per la ricerca di unità di gruppo raro per soggetti immunizzati afferenti a tutte le strutture ospedaliere della Regione. Inoltre, in seguito all'ammissione del Laboratorio di

Immunoematologia ai registri internazionali dei donatori di gruppo raro 'American Rare Donor Program' (Philadelfia) e 'International Rare Donor Panel' (Bristol), potranno pervenire a questo Centro anche richieste trasfusionali da altri



La convocazione per la donazione. La convocazione per la donazione viene gestita da un gruppo selezionato di volontari telefonisti. La donazione avviene su appuntamento e spesso con modalità d'urgenza. In alcuni casi, le unità di globuli rossi verranno conservate allo stato congelato al fine di poterne disporre per casi urgenti non programmabili.





L'IO-10 RECOVERO E CORA A CARACTERE RESENTERIO DI NATURA PURRAZIA RIAL P-EL-RINmirenzo Moral, 28 - 28 CEZ Milano - Tobriton GE 1983, 1 - Pan GE 1939/COR





DEFITURO DE ROUNTIRO E CUIRA A CARATTERE SCENTENCO DE NATURA PUBBLICA DAN, 25-03-2004 VAS FRANCISCOS MORRO, 25 - 25-22 Millione - Tokelono (E. 2023.) - Fair (E. 163-030) Carlos Francis - Print TOK. SUCCESSIONE





Sono stati tipizzati 126.301 donatori per gli antigeni eritrocitari ed identificati:

- >19.297 rari per combinazione di antigeni eritrocitari comuni
- >1.371 rari per antigeni eritrocitari ad alta frequenza
- >75 rari per fenotipo Rh

Ad oggi sono presenti 1.870 unità di globuli rossi omologhe criopreservate





#### Inventario unità rare congelate

Fattore significativo	A+	Α-	0+	0-	0 h	AB+	AB-	B+	B-	Totale
CCDEE	34		8					8		50
ccdEE		16		71						87
CCdee		59		31					5	95
D	6		28							34
Totale unità rare per fenotipo Rh	40	75	36	102	0	0	0	8	5	266

Fattore significativo	A+	A-	0+	0-	0 h	AB+	AB-	B+	В-	Totale
Totale per combinazione di antigeni	58	23	141	27	U	1	-	1	2	253
Totale unità autologhe	53		92	9	3	4		)		161
Totale unità dedicate	9	5	5	/		1	\	7		19
TOTALE unità rare	528	252	675	313	2	9	0	54	1 6	1.870

Fattore significativo	A+	A-	0+	0-	0 h	AB+	AB-	B+	B-	Totale
Co(a-)	49	41	63	16						169
Fy(a-b-)	94		46	28		4		8	6	186
Fy(a-b-)/Js(b-)			9							9
Fy(a-b-)/U-			14							14
Ge:-2			3	10				37		50
Jr(a-)			20							20
Js(b-)			4							4
k-	48	23	30	24					3	128
Ko/Js(b-)	5	Ш								5
Kp(b-)	37	1	6	8						52
Lu(a+b-)	67	26	106	42						241
Lu(a-b-)	16	5	10	3						34
LW(a-b+)	\_	4 )	2							2
Oh (Bombay)					25					25
PP1Pk-	12	3	3	1						19
Sc:-1				1						1
Vel-	2		5	2						9
Yt(a-)	38	50	80	40						203
Totale per antigeni ad alta frequenza	368	149	401	175	25	4	0	45	9	1.171



- Le unità rare sono identificate con una etichetta di raro
- ➤ Vengono separate dal resto dell'inventario e poste in emoteca dedicata



L'inventario delle unità rare è controllato giornalmente in modo da decidere se:

- 1. congelare le unità
- 2. mantenere le unità in fase liquida per specifici pazienti
- 3. mantenere le unità in fase liquida per richieste urgenti



Per ogni donatore devono essere conservate allo stato congelato almeno 5 unità



#### Unita di sangue rilasciate



**2021:** donna di etnia non caucasica, gravida in procinto di partorire in sepsi con complessa immunizzazione eritrocitaria:

Evasione di 2 unità di sangue: ccDee, K-, Fy(a-b-), Jk(a-) e Kp(a-) in fase liquida per Zurigo (Svizzera)

**Esportazione internazionale** 

UNITÀ DI SANGUE RARO RILASCIATE DAL 2005 AL 2024									
Anno	Combinazioni di alloanticorpi	Alloanticorpi ad alta frequenza	Totale	AAF %					
2005	437	14	458	3%					
2006	509	11	520	2%					
2007	480	11	491	2%					
2008	471	26	498	5%					
2009	473	31	504	6%					
2010	456	33	482	7%					
2011	418	40	458	9%					
2012	427	77	504	15%					
2013	470	96	566	17%					
2014	442	119	561	21%					
2015	593	107	701	15%					
2016	570	-84	654	13%					
2017	613	64	677	9%					
2018	571	80	651	12%					
2019	508	99	607	16%					
2020	544	29	573	5%					
2021	490	39	529	7%					
2022	476	81	557	14%					
2023	384	52	436	11%					
2024	516	22	538	4%					
TOTALE	10.338	1.115	11.033	10%					



#### Unita di sangue importate



- 1. 2016, *Richiesta di 2 unità di sangue Kp(b-) a Parigi:* uomo di razza caucasica con shock settico dopo intervento di tranresezione uretrale della prostata, con alloanticorpi anti-Kpb
- 2. 2017, Richiesta di 4 unità di sangue Kp(b-) in fase liquida a Berna e di 10 unità Kp(b-) congelate a Parigi: uomo di razza caucasica con sindrome mielodisplastica, con allonticorpi anti-Kpb
- 3. 2020, Richiesta di 3 unità di sangue U(-) in fase liquida a Berna e a Parigi: gravida alla 33a SG portatrice di HbS (38%) con allonticorpi anti-U
- 4. 2021, Richiesta di 2 unità di sangue JK(a-b-) congelate a Parigi: uomo di razza caucasica ricoverato per grave ematemesi da varici esofagee, con allonticorpi anti-Jka e anti-JK3
- 5. 2023, Richiesta di 2 unità in fase liquida JK(a-b-) alla Banc de Sange I TeixIts di Barcellona, Richiesta di 2 unità in fase liquida JK(a-b-) alla Red Cross Finlandese per lo stesso paziente
- **6. 2024**, *Richiesta di 2 unità in fase liquida Vel- alla* Blutspende di Berna: una donna caucasica di gruppo 0+ ricoverata per rimozione di un tumore, con alloanticorpi anti-Vel



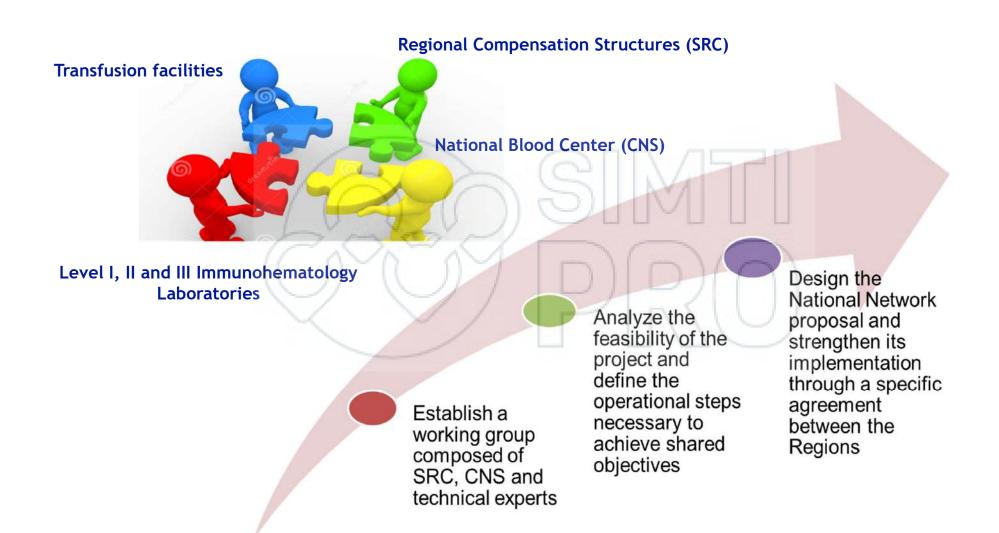
La realizzazione della Banca di Emocomponenti di Gruppi Rari della Lombardia ha richiesto:

- 1. Un ingente e costante impegno economico, finanziato dalla Regione
- 2. Un elevato grado di specializzazione del LIR
- 3. La partecipazione e la collaborazione di tutta la rete trasfusionale lombarda

#### Trasfusione tempestiva, efficace e sicura







### GRAZIE PER L'ATTENZIONE!!



